

Immunoglobuline monoclonale

P^r Michel Cogné

Laboratoire d'immunologie, ET EP 118 CNRS, 87000 Limoges

cogne@unilim.fr

OBJECTIFS

Diagnostiquer une immunoglobuline monoclonale.

L'existence d'une immunoglobuline monoclonale (IM) constitue une anomalie biologique fréquente, qui peut s'associer à une variété d'entités cliniques (globalement désignées gammopathies monoclonales). Le diagnostic étiologique est établi par un bilan clinique rigoureux et par des investigations complémentaires hématologiques et radiologiques, précisant la nature de la prolifération cellulaire en cause et recherchant des complications éventuelles. À l'image de la diversité des immunoglobulines normales, ces IM peuvent, par leurs propriétés physico-chimiques ou du fait d'une activité auto-anticorps, induire des complications variées qui tiendront volontiers le devant de la scène et dont la gravité est parfois supérieure à celle du syndrome prolifératif.

DIAGNOSTIC

CIRCONSTANCES DU DIAGNOSTIC

1. Symptômes de la pathologie proliférative sous-jacente

La recherche d'une IM est parfois pratiquée devant un syndrome osseux et tumoral évoquant un myélome, une anémie (par hémodilution ou insuffisance médullaire), un tableau d'infection lié à une hypo- γ -globulinémie et (ou) une leucopénie, ou lors du bilan d'une asthénie ou d'un syndrome inflammatoire. Cette recherche fait partie du bilan biologique de la plupart des

POINTS FORTS à comprendre

- La recherche d'une immunoglobuline monoclonale (IM) dans le sérum et (ou) les urines est essentielle au diagnostic d'un syndrome immunoprolifératif affectant la lignée B.
- Toute prolifération excessive d'un clone B atteignant un degré suffisant de maturation plasmocytaire peut entraîner la sécrétion d'une immunoglobuline de structure normale, mais anormalement abondante et homogène, dite monoclonale.
- Les examens biologiques distinguent l'IM du spectre diversifié des immunoglobulines polyclonales du sérum.
- Si elle pose toujours la question de la malignité éventuelle d'un clone B, la présence d'une IM peut survenir dans des contextes variés et ne doit pas être considérée comme synonyme de malignité.

maladies onco-hématologiques : myélome et macroglobulinémie de Waldenström, mais aussi leucémie lymphoïde chronique (LLC) et lymphomes.

2. Complications directement liées à la présence ou aux propriétés de l'IM

✓ Une IM présente dans le sérum à un taux > 30 g/L (IgM souvent, rarement IgA ou IgG) peut être responsable d'un syndrome d'hyperviscosité (troubles neurosensoriels avec céphalées, vertiges, troubles visuels, somnolence) avec généralement des anomalies du fond d'œil (dilatation veineuse avec éventuels exsudats). Des troubles hémorragiques peuvent s'associer (avec allongement du temps de saignement et du temps de thrombine) de même qu'une hypervolémie et une fausse anémie par hémodilution.

✓ Les gammopathies avec production de chaînes légères libres en excès induisent volontiers des complications rénales (protéinurie, voire syndrome néphrotique). Le plus souvent, il s'agit d'une précipitation intratubulaire des chaînes légères qui favorise la formation de « cylindres myélomateux » dans les tubules distaux (tableau du « rein de myélome »). Des chaînes légères peuvent aussi former des dépôts glomérulaires amyloïdes (amylose AL) ou non amyloïdes

(syndrome de Randall) avec une atteinte polyviscérale (pouvant toucher cœur, foie, nerfs périphériques) dont le diagnostic est anatomo-pathologique (biopsie cutanée, rénale, gingivale). Rarement, ces chaînes ont une toxicité pour le tubule proximal (syndrome de De Toni-Debré-Fanconi).

✓ **Une cryoglobulinémie monoclonale** est évoquée devant un syndrome de Raynaud, voire la survenue de nécroses cutanées au niveau des extrémités lors de l'exposition au froid (avec précipitation intravasculaire de l'IM sous l'effet du froid). Des symptômes tels qu'un purpura vasculaire, un livedo réticulaire, une polyarthralgie sont plus volontiers révélateurs d'une cryoglobulinémie mixte (IgM monoclonale à activité auto-anticorps anti-IgG). Dans les deux cas, les atteintes rénales sont fréquentes (atteinte glomérulaire, protéinurie et hypertension artérielle).

✓ **D'autres activités auto-anticorps des IM** peuvent induire une symptomatologie spécifique qui est au premier plan : polyneuropathies périphériques (IgM spécifiques d'un composant de la myéline ou de gangliosides), maladie des agglutinines froides (avec acrocyanose et hémoglobinurie déclenchée par le froid impliquant généralement une IgM anti-érythrocytaire anti-I ou i), troubles de la coagulation liés à des IM spécifiques de facteurs de coagulation (anti-facteurs V, VIII, IX...).

3. Découverte fortuite

Souvent lors d'un bilan biologique « de routine » anormal : augmentation de la vitesse de sédimentation érythrocytaire, invitant à pratiquer une électrophorèse des protides sériques afin de distinguer les syndromes inflammatoires (élévation des α 2-globulines et des protéines de l'inflammation), les hyper- γ -globulinémies polyclonales, et les IM ; hyperprotéinémie importante ; anémie, ou présence évocatrice de rouleaux d'hématies sur le frottis sanguin ; protéinurie ; insuffisance rénale ; hypercalcémie ; hypo- γ -globulinémie.

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE D'UNE IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE

Il repose sur l'électrophorèse du sérum et des urines, éventuellement couplée à des réactions antigènes-anticorps. La sensibilité des méthodes récentes permet de détecter des IM peu abondantes (parfois multiples), souvent en l'absence de prolifération B maligne. Des informations essentielles sont données par ces examens, mais leur interprétation doit toujours prendre en compte l'ensemble du contexte clinique et biologique.

1. Nature des composants monoclonaux identifiés par les examens de laboratoire

La majorité des IM ont une structure normale avec 2 chaînes lourdes (H) et 2 chaînes légères (L) identiques par monomère d'Ig (fig. 1). Il est en outre fréquent qu'un clone B produise des chaînes L libres, soit de façon concomitante à une IM complète, soit isolément. La sécrétion de chaînes H libres (toujours alors de structure tronquée, dépourvues de domaine VH et [ou] CH1) est très rare (maladies des chaînes lourdes, amylose AH...). L'homogénéité des IM est reflétée par leurs caractères antigéniques (isotypie, allotypie, idiotypie) et par leur charge électrique. En pratique, on se contente, pour affirmer la monoclonalité d'une immunoglobuline, de démontrer son homogénéité de charge et d'isotypie : type κ ou λ de chaîne L, classe γ , α , μ , δ ou ϵ (et éventuellement sous-classe) de chaîne H.

De façon équivalente pour l'anatomopathologiste ou le cytologiste, la présence dans un tissu de cellules B « monotypiques » (exprimant un seul type de chaîne L et une seule classe de chaîne H) est souvent considérée comme un critère suffisant de monoclonalité cellulaire.

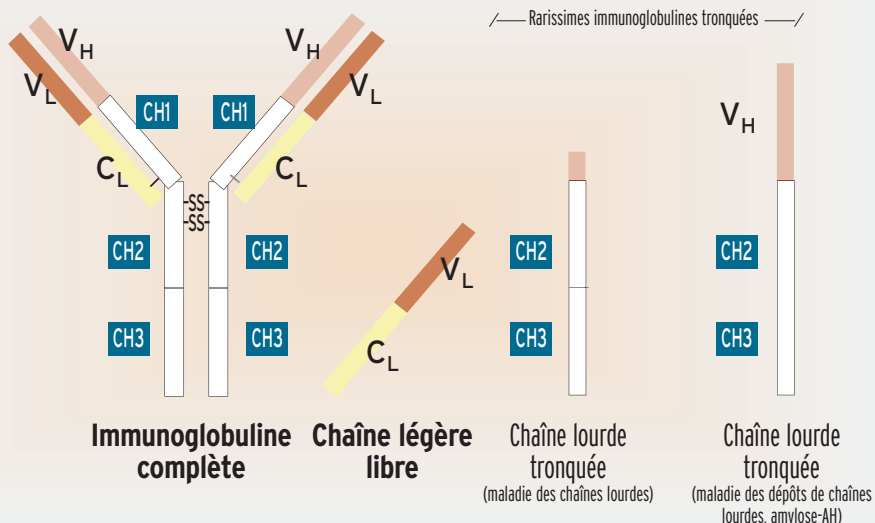


Figure 1 Exemples de structures de composants monoclonaux (les situations A, B ou A + B représentant plus de 99 % des cas).

2. Examens biologiques d'orientation : électrophorèses et dosages

La recherche puis l'exploration des gammopathies reposent sur l'étude conjointe du sérum et des urines. La recherche de pics monoclonaux ou « oligoclonaux » (multiples) dans d'autres liquides biologiques a des indications plus restreintes (liquide céphalo-rachidien pour explorer une sclérose en plaques...).

✓ **L'électrophorèse des protides sériques**, simple et peu coûteuse permet d'apprécier globalement la distribution des protéines en 5 fractions caractérisées par leur migration dans un champ électrique (fig. 2) : la fraction la plus abondante est normalement l'albumine ; les α 1-globulines incluent en particulier l' α 1-antitrypsine ; les α 2-globulines incluent l' α 2-macroglobuline et l'hapto-

globine ; les β -globulines ont pour composants majeurs la transferrine et le composant C3 du complément ; la large zone des α -globulines correspond aux immunoglobulines qui, du fait de leur diversité de séquence et de charge, migrent même pour partie parmi les β -globulines.

Diverses anomalies doivent retenir l'attention et conduire à une exploration biologique poussée et au typage de l'éventuelle IM :

- classiquement, il s'agit d'un pic étroit surajouté dans les γ -globulines ou, moins souvent, dans les β -globulines, correspondant à la production exagérée et homogène d'un clone B (alors que la migration étalée des Ig polyclonales reflète leur diversité). L'abondance du pic permet d'estimer la masse du clone ;
- le retentissement sur les cellules B normales d'une prolifération maligne et l'hypercatabolisme des Ig chez ces patients peuvent aussi abaisser le taux des Ig polyclonales ; une hypo- γ -globulinémie isolée peut constituer un signe d'alerte et témoigner d'un déficit de l'immunité humorale lié à l'envahissement malin de la moelle osseuse ;
- de faux aspects de pic monoclonal peuvent résulter de la présence anormale dans le sérum de certaines protéines (pic d'hémoglobine d'un sérum hémolysé, pic de fibrine chez certains patients sous héparine). De façon différentielle, une hyper- α_2 -globulinémie est possible au cours d'un syndrome inflammatoire aigu, tandis qu'une hypoalbuminémie et une hyper- γ -globulinémie polyclonale sont habituelles au cours d'une inflammation chronique.

Par contre, un électrophorégramme normal n'élimine pas le diagnostic de gammopathie, car divers pièges peuvent rendre cet examen faussement négatif :

- un pic monoclonal abondant peut migrer dans la zone des β -globulines et être masqué par le pic de la transferrine (plus souvent une IgA ou IgM monoclonale, mais parfois une IgG) ;
- même lorsque la masse tumorale est importante, les chaînes L monoclonales produites isolément donnent des pics minimes, voire indétectables dans le sérum (leur masse de 25 kd permettant une filtration rénale rapide) ;
- de rares proliférations B non sécrétantes ne produisent aucune IM sérique.

✓ **L'électrophorèse des protides urinaires** fait partie intégrante du bilan de recherche d'une gammopathie, surtout en cas d'hypo- γ -globulinémie. Le recueil des urines de 24 h (conservées au froid sur antiseptique) permet de mesurer la diurèse et de caractériser la protéinurie. Chez un sujet sain, il existe une faible élimination de protéines provenant du sérum ou sécrétées par l'épithélium urinaire (< 100 mg/24 h).

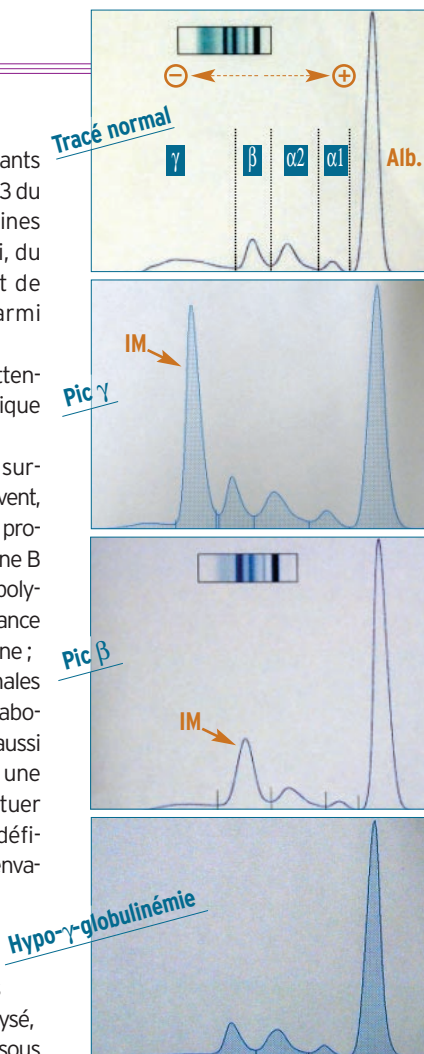


Figure 2 Électrophorèse sérique normale et pathologique (les symboles - / + indiquent le champ électrique, les flèches indiquent les IM).

Les chaînes L monoclonales libres subissent en règle générale une épuration rénale rapide. Même indétectables dans le sérum, ces chaînes se révèlent alors dans les urines par un pic étroit dont l'abondance constitue un marqueur de la masse tumorale. Le terme de « protéinurie de Bence-Jones » reste associé à ces chaînes libres, même si sa définition historique ne constitue plus un test de laboratoire (protéinurie précipitant lors du chauffage à 60 °C et se redissolvant à 90 °C). Elles échappent souvent à la détection par les bandelettes, et leur diagnostic nécessite une électrophorèse des urines.

Indépendamment d'une protéinurie de Bence-Jones, la biologie des urines permet de dépister les fréquentes complications rénales des gammopathies, peu dépendantes de la masse tumorale (protéinurie mixte éventuellement associée au rein de myélome, protéinuries glomérulaires des cryoglobulinémies, des amyloses, du syndrome de Randall, atteinte tubulaire avec glycosurie et aminoacidurie lors d'un syndrome de Fanconi).

✓ **Les dosages sériques des IgG, IgM et IgA** complètent utilement le bilan d'une gammopathie.

La détermination du taux sérique des chaînes κ et λ libres et du rapport κ/λ trouve ses indications dans le diagnostic et le suivi des amyloses AL, surtout lorsque le dépôt de chaînes L monoclonales n'est associé qu'à une prolifération cellulaire minime sans traduction hématologique (amylose « primitive »).

3. Typage biologique des IM

Ces examens combinent l'électrophorèse à des réactions antigènes-anticorps qui peuvent seules affirmer la présence et préciser la nature d'une IM.

✓ **Immuno-électrophorèse.** Méthode de référence, l'immuno-électrophorèse est un outil informatif et peu onéreux pour le typage des IM abondantes. Cette méthode (et les techniques dérivées, telle l'immuno-sélection) peut en outre contribuer à la caractérisation d'anomalies de structure des IM (rars cas de maladies des chaînes lourdes ou maladies de dépôts de chaînes lourdes). Cependant, du fait de sa mise en œuvre longue (48 h) et de sa faible sensibilité, elle est supplantée par l'immunofixation.

✓ **Immunofixation.** Cette méthode permet de caractériser des protéines préalablement séparées par électrophorèse sur couche mince d'agarose. Des antisérums déposés à la surface du gel d'agarose et spécifiques des différentes classes et types d'immunoglobulines forment avec celles-ci un précipité rapidement visualisable (fig. 3). Cette technique est très sensible (détection de « micropics » monoclonaux, dont la faible abon-

dance ne déforme pas le tracé d'électrophorèse standard), rapide et facile d'interprétation (un pic dépisté sur l'électrophorèse est retrouvé à la même position sur l'immunofixation). Des « phénomènes de zone » peuvent gêner la précipitation d'IM très abondantes et nécessiter de diluer le sérum testé. Cette technique ne permet toutefois pas de caractériser les anomalies de structure des rares IM tronquées.

L'immuno-empreinte (voisine de l'immunofixation mais impliquant après l'électrophorèse une étape de transfert des protéines sur membrane) permet une caractérisation très fine des IM avec des antisérums non précipitants ou des anticorps monoclonaux.

STRATÉGIE D'INVESTIGATION ET DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

La stratégie d'investigation après découverte d'une IM repose sur l'analyse d'un ensemble d'éléments cliniques et biologiques, parmi lesquels l'abondance et la nature du pic monoclonal sérique ou urinaire (marqueur de la masse « tumorale » du clone B) ont un intérêt essentiel.

EXPLORATION D'UN PIC MONOCLONAL SÉRIQUE FRANC OU D'UNE PROTÉINURIE DE BENGE-JONES

L'existence d'une IM sérique abondante (plusieurs grammes par litre, g/L) ne constitue en soi qu'un signe biologique. C'est aux explorations hématologiques et anatomo-pathologiques que reviennent le diagnostic de la pathologie proliférative en cause et le bilan de son extension. Radiographies du squelette axial et IRM sont également cruciales au diagnostic de myélome, la présence de lacunes osseuses témoignant de l'envahissement médullaire.

1. Immunoglobuline monoclonale de classe IgG, IgA ou chaîne L libre

Le premier diagnostic à évoquer est celui du myélome (il existe aussi de rares myélomes producteurs d'IgM, IgD ou plus rarement encore IgE). Le myélogramme précise le pourcentage de plasmocytes médullaires (inférieur à 4 % chez un sujet sain) et leur caractère éventuellement dystrophique. Une plasmocytose supérieure à 10 % évoque le myélome. On recourt parfois à une biopsie ostéomédullaire devant un myélogramme négatif dans un contexte clinique évocateur. Rarement, un infiltrat lympho-plasmocytaire évoque une maladie de Waldenström avec production d'IgG ou d'IgA.

L'hémogramme, l'appréciation de la calcémie et de la fonction rénale précisent le retentissement biologique éventuel du myélome. On identifie 4 situations par ordre de sévérité décroissante.

Le myélome de forte masse tumorale (stade III de la classification de Durie et Salmon) se caractérise par une plasmocytose médullaire franche et au moins un des critères suivants : IM abondante (IgG > 70 g/L ou IgA > 50 g/L ou Bence-Jones > 12 g/24 h) ; lacunes osseuses multiples au bilan radiologique ; hypercalcémie (> 3 mmol/L) ; anémie avec hémoglobine < 8,5 g/L.

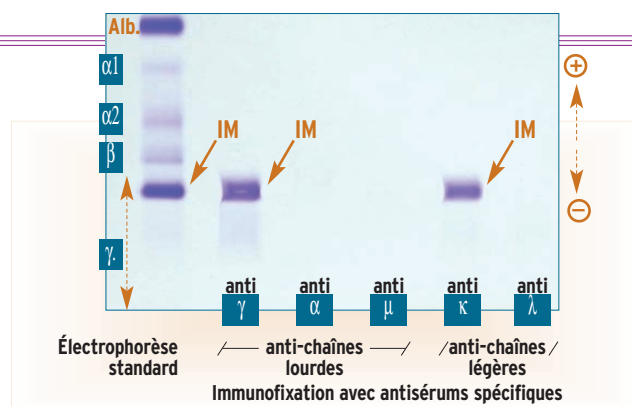


Figure 3 IgG κ monoclonale révélée par immunofixation.

Le myélome de masse tumorale intermédiaire (stade II de la classification de Durie), ne présente aucun des critères du stade III, mais ne réunit pas non plus tous les critères de stabilité du stade I.

Le myélome de faible masse tumorale (stade I) comporte une plasmocytose médullaire, mais avec abondance modérée de l'IM (IgG < 50 g/L ; IgA < 30 g/L ; Bence-Jones < 4 g/24 h) et absence d'anémie (Hb > 10 g/L), d'hypercalcémie (< 3 mmol/L) et de lésion osseuse radiologique. La stabilité clinique est d'autant meilleure que la plasmocytose est faible et que l'analyse IRM du rachis confirme l'absence de lésions infraradiologiques ; il n'implique généralement pas de traitement et relève d'une simple surveillance.

Les gammopathies monoclonales dites « de signification indéterminée » ou « bénignes » sont fréquentes. Elles sont affirmées par l'absence de plasmocytose médullaire, de dystrophie plasmocytaire et de lésion osseuse radiologique. La production de l'IM en quantité limitée et l'absence de diminution du taux des Ig polyclonales constituent des arguments rassurants, mais non définitifs, orientant plutôt vers ce diagnostic que vers celui de myélome.

2. Immunoglobuline monoclonale de type IgM

Une IgM monoclonale abondante évoque en premier lieu le diagnostic de macroglobulinémie de Waldenström.

L'examen clinique recherche des adénopathies périphériques et une hépato-splénomégalie. Myélogramme et biopsie des adénopathies montrent un infiltrat polymorphe lympho-plasmocytaire typique de la maladie de Waldenström. Le bilan d'extension aux chaînes ganglionnaires profondes inclut radiographie du thorax, échographie abdominale, et exploration tomodynamométrique du médiastin et de l'abdomen. La biopsie de moelle osseuse est parfois nécessaire, mais l'exploration radiographique est peu utile. Une hyperlymphocytose sanguine modérée est fréquente.

Seules les formes présentant un infiltrat médullaire important et (ou) une IgM abondante (> 30 g/L) nécessitent habituellement une chimiothérapie.

Des IgM monoclonales de faible abondance peuvent s'associer aux leucémies lymphoïdes chroniques et aux lymphomes malins non hodgkiniens, parfois produites par le clone tumoral ou indépendantes et ne reflétant que le déficit immunitaire associé.

Enfin, en l'absence de toute prolifération avérée médullaire ou sanguine, bon nombre d'IgM monoclonales rejoignent le cadre des gammopathies bénignes.

CONDUITE À TENIR FACE AUX FRÉQUENTES IM DE FAIBLE ABONDANCE (MICROPICS)

Les méthodes biologiques aujourd'hui très sensibles détectent souvent des IM de faible abondance et volontiers multiples, à une fréquence qui croît avec l'âge (1 % des sujets de plus de 50 ans, 3 % après 70 ans). On ne classe ces gammopathies comme bénignes qu'après des explorations adaptées au contexte : gammopathies monoclonales de signification indéterminée.

Chez un adulte jeune ou présentant une symptomatologie évocatrice d'une pathologie hématologique, un micropic nécessite hémogramme, myélogramme et bilan osseux à la recherche d'une prolifération débutante (ou peu sécrétante).

Le même micropic n'appelle qu'une surveillance clinique et biologique (électrophorèse répétée à 3 mois, 6 mois, puis tous les ans) chez un malade non symptomatique et dans les situations où la présence de micropics est classique et attendue (hyperstimulation des cellules B ou baisse de leur contrôle par les cellules T) :

- micropic au sein d'une hyper- γ -globulinémie polyclonale associée à une inflammation chronique avec stimulations antigéniques répétées, telles les infections chroniques bactériennes (endocardite, suppuration chronique), parasitaires ou virales (cytomégalovirus, VIH, hépatite C...), et les maladies auto-immunes (lupus, Gougerot-Sjögren...);
- déficit de l'immunité cellulaire (greffe, traitement immunosuppresseur, infection VIH...);
- déficit latent de l'immunité cellulaire du vieillard (immunosénescence).

En cas d'inflammation chronique, ces pics régressent souvent lorsque la cause de l'inflammation disparaît (traitement d'une infection chronique...). Au cours des déficits immuns, il faut se rappeler leur risque propre élevé de pathologies malignes et notamment de prolifération B, nécessitant une surveillance suivie.

Plus le taux sérique de l'IM est élevé, plus grand est le risque d'évolution vers des pathologies hématologiques variées (myélome, Waldenström, amylose [AL], lymphome). Au total, le risque de survenue d'une prolifération B maligne au décours d'une gammopathie bénigne est de l'ordre de 1 % par an. La fréquence du myélome est ainsi majorée d'un facteur 25 chez les sujets ayant une IgG monoclonale « bénigne » et celle de la maladie de Waldenström d'un facteur 46 dans le cas d'une IgM.

AUTRES EXPLORATIONS ONCO-HÉMATOLOGIQUES

Elles sont utiles en tant que marqueurs pronostiques et dans le suivi de l'évolution :

- la β_2 -microglobuline sérique est un marqueur de la masse tumorale du myélome (et de la fonction rénale) ;
- les anomalies du caryotype, souvent complexes, bénéficient des méthodes récentes d'hybridation in situ et de caryotype spectral, identifiant une variété d'anomalies typiques du myélome (délétions du 13, translocations fréquentes impliquant les régions « switch » des gènes d'immunoglobulines et les oncogènes *c-maf*,

cycline D1 et FGFR3...). Ces remaniements, de valeur parfois péjorative, s'accumulent au cours de l'évolution et de l'aggravation de la maladie et traduisent l'instabilité génétique du clone tumoral ;

- les méthodes génétiques de recherche de monoclonalité explorent, au niveau de l'ADN d'un tissu, la présence d'un clone B anormalement abondant et homogène. De même que l'électrophorèse sérique peut montrer un « pic », elles révèlent un clone B par sa « signature génétique » : l'existence d'un réarrangement VDJ de longueur homogène identifié par amplification génique. Du fait de leur diversité et de l'imprécision normale des jonctions VDJ, les cellules polyclonales montrent une hétérogénéité de longueur du segment VDJ (fig. 4). Cette méthode n'a d'intérêt qu'en l'absence des critères classiques de monoclonalité, ou lorsque le myélogramme est ambigu. Sa sensibilité permet aussi de suivre l'évolution du clone malin après chimiothérapie myéloblastive et autogreffe.

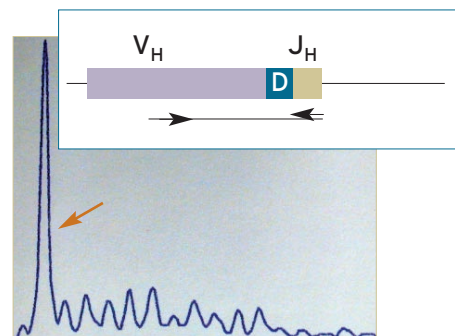


Figure 4 Recherche génétique de monoclonalité par analyse PCR de la longueur des jonctions VDJ. Le pic (flèche) traduit la présence d'une population cellulaire homogène exprimant un réarrangement clonal des gènes d'hémoglobine.

DIAGNOSTICS PARTICULIERS À SAVOIR RECHERCHER

CRYOGLOBULINES

Le cadre nosologique des cryoglobulinémies chevauche celui des gammopathies monoclonales. Les cryoglobulines sont définies comme des immunoglobulines sériques précipitant en dessous de 37 °C et se re-solubilisant à chaud. Leur diagnostic biologique impose un protocole rigoureux de recueil et de transport du prélèvement à 37 °C pour permettre la décantation du sérum à 37 °C par le laboratoire et la recherche d'une précipitation à froid (puis un typage du cryoprécipité éventuel). Les cryoglobulines de type I sont exclusivement monoclonales (souvent IgM ou IgG). Les cryoglobulines de type II (« mixtes ») incluent une Ig monoclonale, le plus souvent IgM, à activité anti-IgG et peuvent donc s'accompagner d'une positivité du test au latex (facteur rhumatoïde monoclonal). Leur précipitation est liée à l'aggrégation des complexes antigène-anticorps formés entre l'IM et les IgG polyclonales. Au cours des gammopathies, et en particulier du myélome et de la maladie de Waldenström, un certain nombre d'IM sont des cryoglobulines de type I ou II, généralement de forte abondance. Leur recherche rigoureuse est essentielle, car elles précipitent après un prélèvement standard et peuvent s'avérer indétectables par une simple électrophorèse ou immunofixation.

POINTS FORTS à retenir

- La recherche d'une IM impose une exploration biologique du sérum et des urines. Une électrophorèse sérique normale ne suffit pas à éliminer ce diagnostic.
- Le diagnostic étiologique des gammopathies monoclonales repose sur un bilan hématologique (hémogramme, myélogramme) et radiologique.
- Beaucoup de formes bénignes ou non agressives ne relèvent que d'une simple surveillance à long terme.
- Une chimiothérapie n'est décidée que sur des arguments cliniques et paracliniques établissant la malignité et l'agressivité du clone B producteur de l'IM.
- Des complications sévères peuvent résulter de la présence d'une IM, liées à son abondance (syndrome d'hyperviscosité) ou à sa pathogénicité propre (précipitation intravasculaire des cryoglobulines, dépôt tissulaire de chaînes amyloïdogènes, activités auto-anticorps). Cette pathogénicité propre peut justifier à elle seule un traitement spécifique.

Les cryoglobulines de type III sont totalement polyclonales. Les pathologies auto-immunes et certaines pathologies infectieuses (hépatite C) s'associent volontiers à des cryoglobulines de type II ou de type III de faible abondance.

Le plasmocytome solitaire correspond à une prolifération plasmocytaire maligne, mais avec une localisation osseuse ou extra-osseuse unique (rarement multiple).

MALADIES DES CHÂÎNES LOURDES

Elles sont définies par la présence d'une IM incomplète (chaîne lourde sans domaine variable et sans chaîne légère associée). La maladie des chaînes lourdes α se traduit par un tableau de diarrhée et malabsorption liées à une infiltration lympho-plasmocytaire du grêle. Les infections digestives chroniques jouent un rôle déclenchant et une rémission peut survenir sous simple traitement antiseptique digestif. La maladie des chaînes lourdes γ peut avoir une présentation clinique assez polymorphe en fonction de la prolifération associée (macroglobulinémie, LLC, myélome...). La maladie des chaînes lourdes μ , rarissime, se présente habituellement comme une LLC.

PRISE EN CHARGE DES SITUATIONS D'URGENCE

Un syndrome d'hyperviscosité avec des troubles hémorragiques ou des signes neurosensoriels graves nécessite des plasmaphèreses en urgence pour diminuer le taux de l'IM et l'hypervolémie.

Il faut connaître et prévenir les risques de l'hypercalcémie (présente au cours de 30 % des cas de myélome). Associée aux lésions du rein à type de myélome, elle réduit la filtration glomérulaire et expose à des risques de déshydratation (favorisée par fièvre, diarrhée...) et d'insuffisance rénale aiguë à l'occasion. Les cofacteurs

iatrogènes doivent être connus, tels anti-inflammatoires non stéroïdiens, diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion et produits de contraste iodés. Les examens radiologiques nécessitant ces derniers sont contre-indiqués lorsqu'il existe une protéinurie de Bence-Jones importante ou une hypercalcémie. Il faut maintenir ces patients sous apport hydrique important et alcalin. Plus généralement, l'usage de substances néphrotoxiques (aminoglycosides...) doit être évité dans un contexte de gammopathie.

ATTITUDE THÉRAPEUTIQUE ET SUIVI DU PATIENT**TRAITEMENT**

Les protocoles s'adressant aux proliférations malignes associées aux IM sortent du cadre de cet article. On retiendra simplement que si l'abstention thérapeutique est habituelle en l'absence de prolifération cellulaire patente, certaines complications incitent à un traitement agressif, même lorsque la masse tumorale est faible, voire en l'absence de prolifération maligne avérée (cas des amyloses AL primitives ou des syndromes de Randall).

SUIVI BIOLOGIQUE DES IM

Une fois qu'une IM a été typée chez un patient, la simple électrophorèse du sérum et des urines permet d'estimer la persistance d'un pic franc et d'apprécier ses variations quantitatives. Cette quantification de l'IM constitue un indicateur privilégié de la masse tumorale et de ses variations au cours de l'évolution et du traitement. Elle est généralement mieux évaluée par le tracé électrophorétique que par des dosages sériques d'IgG, IgA et IgM par nature imprécis.

Il n'est pas nécessaire de refaire à distance les examens biologiques de typage, sauf s'ils permettent seuls de visualiser une IM peu abondante (ou dont l'abondance a fortement diminué sous traitement) ou masquée par le pic normal des immunoglobulines. ■

(v. **MINI TEST DE LECTURE**, p. **4**)

Remerciements :

Merci à Josette Nicaud et Isabelle Poulidor pour leur contribution technique, ainsi qu'aux Drs Franck Bridoux et Arnaud Jaccard pour leur lecture critique.

DEJÀ PARUS DANS LA REVUE

► **Anticorps monoclonaux anti-CD20**
Un nouveau standard thérapeutique des lymphomes B

Juhel L, Solal-Coligny P
(Rev Prat 2004 ; 54 [7] : 711-2)

► **Anticorps monoclonaux dans le traitement des lymphomes**

Mounier N, Gisselbrecht C
(Rev Prat 2002 ; 52 [9] : 982-5)

POUR EN SAVOIR PLUS

► **Immunité humorale. Lymphocytes B ; immunoglobulines**

Cogné M
(Rev Prat 2001 ; 51 [2] : 93-202)

► **Gammopathies monoclonales**

Ferland JP
(Rev Prat 1993 ; 43 [3] : 269-331)

MINI TEST DE LECTURE

A / VRAI ou FAUX ?

- 1** La présence d'une IgM monoclonale est synonyme de maladie de Waldenström.
- 2** Une cryoglobuline mixte correspond souvent à un facteur rhumatoïde monoclonal, c'est-à-dire une IgM monoclonale à activité anti-IgG.
- 3** Il est rarissime qu'un myélome soit associé à une IgM monoclonale.

B / VRAI ou FAUX ?

- 1** Il est banal d'observer un pic monoclonal de faible abondance (ou plusieurs) au sein de l'hyper- γ -globulinémie polyclonale qui accompagne une infection chronique.
- 2** Un pic monoclonal de faible abondance est toujours le témoin d'une prolifération cellulaire bénigne.
- 3** Un pic monoclonal de forte abondance est toujours le témoin d'une prolifération maligne.

C / QCM

Parmi les signes suivants, lesquels indiquent l'agressivité d'une prolifération myélomateuse de forte masse tumorale ?

- 1** Une anémie profonde.
- 2** Des pics monoclonaux multiples.
- 3** Une protéinurie de Bence-Jones > 12 g/24 h.
- 4** La présence d'une Ig monoclonale à activité auto-anticorps.
- 5** Des lacunes osseuses multiples.

Réponses : A : F, V, V / B : V, F, F / C : 1, 3, 5.